

**JP2000093773**

Publication Title:

**AUTOMATIC SYNTHESIS DEVICE**

Abstract:

Abstract of JP2000093773

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To agitate the inside of a reactor easily without generating large vibration and noises. **SOLUTION:** In the case of agitating the inside of a reactor of an automatic synthesis device, an on-off valve 21 is opened and another on-off valve 29 is closed and a pressurized gas in a gas pump GB is introduced from the reactor bottom side through an agitating gas introduction line 20, and as the inside of the reactor is agitated by the bubbling action of the pressurized gas introduced in the reactor, resin grains 14 are vibrated and activated, and the solid phase reaction is in progress smoothly in the resin grains 14. The agitation is carried out easily just by introducing the pressurized gas from the reactor bottom side without generating large vibration and noises by the arrangement.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-93773

(P2000-93773A)

(43) 公開日 平成12年4月4日 (2000.4.4)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
B 0 1 F	3/04	B 0 1 F	A 4 G 0 3 5
	15/02		A 4 G 0 3 7
B 0 1 J	8/22	B 0 1 J	4 G 0 7 0

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平10-270782

(22) 出願日 平成10年9月25日 (1998.9.25)

(71) 出願人 000001993

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(72) 発明者 井上 隆明

京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会

社島津製作所三条工場内

(74) 代理人 100093056

弁理士 杉谷 勉

Fターム(参考) 4G035 AB05 AE02 AE13

4G037 AA01 AA18 EA10

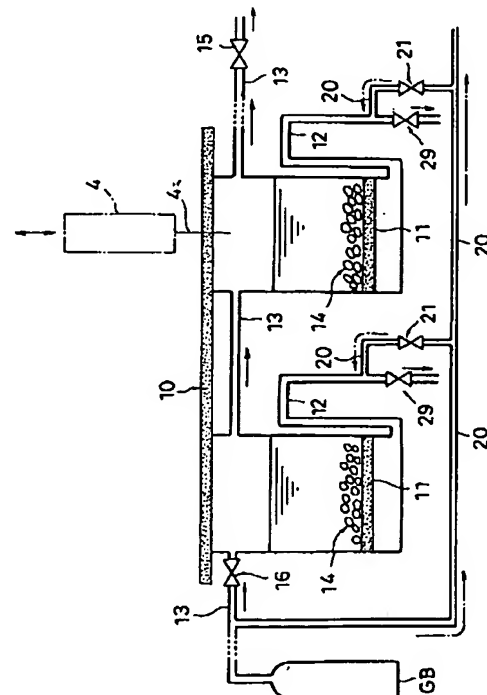
4G070 AA01 AB01 CA21 CA30 DA30

(54) 【発明の名称】 自動合成装置

(57) 【要約】

【課題】大きな振動や騒音が起こさずに反応容器内の攪拌が容易に行えるようにする。

【解決手段】この発明の自動合成装置は、反応容器の内を攪拌する場合、開閉弁21は開放して開閉弁29は閉止することにより攪拌ガス導入ライン20を経由して反応容器底側からガスボンベGBの加圧気体を供給するとともに、反応容器へ供給した加圧気体のバブリング作用により反応容器の内が攪拌されるのに伴ってレジン粒14が揺すられて活性化され、レジン粒14の中において固相反応が円滑に進められるという構成であることから、大きな振動や騒音を起こさずに、しかも、反応容器底側から加圧気体を供給するだけで容易に攪拌を起こすことができるようになる。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】生成反応を行う反応容器が複数個配列されている反応ブロックと、反応容器に試薬および溶媒を分注する試薬・溶媒分注手段と、反応容器の内を攪拌する攪拌手段とを備え、試薬・溶媒分注手段により試薬および溶媒が分注供給された反応容器では攪拌手段による攪拌を受けながら生成反応が行われるよう構成された自動合成装置において、反応容器の内へ反応容器底側から気体を供給する給気手段を前記攪拌手段として備えていることを特徴とする自動合成装置。

【請求項2】請求項1に記載の自動合成装置において、生成反応が反応容器の内のレジン粒の中で反応が行われる固相反応であって、給気手段によって供給された気体により反応容器内が攪拌されてレジン粒が揺すられるよう構成されている自動合成装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、化合物を自動的に合成する自動合成装置に係り、反応容器の内を攪拌して合成反応を円滑に進行させるための技術に関する。

## 【0002】

【従来の技術】製薬、ライフサイエンス、化学、材料等の研究分野において用いられる従来の自動合成装置は、図7に示すように、生成反応を行う反応容器52が複数個配列されている反応ブロック51を備えていて、シリンジ53により反応容器52に試薬や溶媒が分注されるとともに、試薬および溶媒が供給された各反応容器52において生成反応が同時平行的に進行する構成になっている。したがって、自動合成装置では、複数の化合物が試験的に同時合成される。そして、各反応容器52で合成された化合物は、各反応容器52毎に回収される。

【0003】また、従来の自動合成装置の場合、反応容器52の内を攪拌する攪拌部54を備えている。この攪拌部54は、電動モータ等によって反応ブロック51を揺動させて反応ブロック51ごと反応容器52を揺すって反応容器52の内を攪拌するという機械的揺動による攪拌方式となっている。特に、生成反応が反応容器52内に投入されたレジン粒55の中で行われる固相反応の場合には、攪拌部54によって適当にレジン粒55を（間歇的あるいは連続的に）揺すすることで、合成反応をさせている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の自動合成装置は、攪拌部54の機械的揺動によって反応容器52を揺するので、攪拌部54を設けるためのスペースが必要になるとともに、その振動に伴う騒音対策が必要となり、装置自体が大型化するという問題がある。また、攪拌部54による外部からの振動によっては、反応容器5内のレジン粒55を十分に攪拌できないという問題もある。

【0005】この発明は、上記の事情に鑑み、大きな振動や騒音が起こらないようにして反応容器の内を効率良く攪拌するとともに、装置を小型化することができる自動合成装置を提供することを課題とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決するために、請求項1の発明の自動合成装置は、生成反応を行う反応容器が複数個配列されている反応ブロックと、反応容器に試薬および溶媒を分注する試薬・溶媒分注手段と、反応容器の内を攪拌する攪拌手段とを備え、試薬・溶媒分注手段により試薬および溶媒が分注供給された反応容器では攪拌手段による攪拌を受けながら生成反応が行われるよう構成された自動合成装置において、反応容器の内へ反応容器底側から気体を供給する給気手段を前記攪拌手段として備えている。

【0007】また、請求項2の発明は、請求項1に記載の自動合成装置において、生成反応が反応容器の内のレジン粒の中で反応が行われる固相反応であって、給気手段によって供給された気体によりレジン粒が揺らされて揺すられることにより反応容器の内の攪拌が行われる構成となっている。

【0008】〔作用〕次に、この発明の自動合成装置において反応容器の内が攪拌される際の作用を説明する。この発明の自動合成装置において反応容器内の攪拌が実行される場合、試薬・溶媒分注手段により試薬および溶媒が分注供給された反応容器の内へ、給気手段によって反応容器底側から気体が供給される。気体が供給された反応容器の内では、供給気体によって反応容器の内の試薬および溶媒が掻き混ぜられて攪拌される。つまり、この発明の自動合成装置では、気体のバブリング作用によって反応容器の内が攪拌されるのである。また反応容器底側から気体を供給するだけで済むことから、何らの困難も伴わずに、反応容器内の攪拌が容易に行えることにもなる。

【0009】また、請求項2の発明の自動合成装置では、反応容器内に試薬や溶媒の他にレジン粒も入れられ、レジン粒の中で固相反応が行われて化合物が生成される。そして、固相反応の進行中に給気手段から供給された気体によって反応容器内が攪拌されてレジン粒が揺すられる。レジン粒は揺すられることで活性化され、レジン粒の中では固相反応が円滑に進む。

## 【0010】

【発明の実施の形態】続いて、この発明の一実施例を図面を参照しながら説明する。図1は実施例に係る有機自動合成装置の全体構成を示すブロック図、図2は実施例装置の反応系の構成を示す平面図、図3は実施例装置の反応ブロックの要部構成を示す概略図である。

【0011】実施例の自動合成装置は、図1に示すように、実際に生成反応が行われる反応系と反応系の動きを司る制御系とからなる。以下、実施例装置の反応系の構

成から先に説明する。実施例装置は、生成反応を行う反応容器2が多数個配列されている反応ブロック（反応ラック）1と、予め設定された分注手順（分注プロトコル）に従って反応容器（反応ベッセル）2に試薬および溶媒を分注する液体分注部3とを備えている。実施例装置の反応ブロック1では、図2に示すように、反応容器2が縦横マトリックス状の配列で設置されている。反応ブロック1に設置される反応容器2の数は、特定の数に限られず、例えば24個あるいは72個といったような数十から百前後の容器数が例示される。実施例装置の場合、試薬および溶媒が共通の分注機構により反応容器2に分注供給される形態であるが、試薬と溶媒がそれぞれ別の分注機構によって分注供給されるような形態であってもよい。

【0012】液体分注部3は、シリンジ4およびシリンジ4を左右（X）・前後（Y）・上下（Z）に移動させるシリンジ移動機構部5を備え、制御系側からの指令信号に従ってシリンジ移動機構部5が作動してシリンジ4が必要な位置へ移動させられる構成になっている。一方、反応ブロック1の傍らには、使用量の多い試薬（薬液）などが入っている大きめの頻用試薬容器（頻用試薬バイアル）6と、使用量の少ない試薬などが入っている小さめの常用試薬容器（常用試薬バイアル）7とが、それぞれ必要本数設置されている。また、溶媒が入っている溶媒容器（ガロンビン）8も、反応ブロック1の傍らに必要本数設置されており、各溶媒容器8はそれぞれ送液ライン9によってシリンジ4と接続されている。

【0013】試薬を反応容器2に分注供給する場合、図1の中に点線で図示するように、シリンジ4を分注対象の試薬が入っている頻用試薬容器6あるいは常用試薬容器7の位置まで移動させてシリンジ針4aから試薬を吸引させた後、シリンジ4を試薬を分注する反応容器2の位置へ移動させてから、吸引試薬をシリンジ針4aから反応容器2へ注入させる。溶媒を反応容器2に分注供給する場合、分注対象の溶媒が入っている溶媒容器8から送液ライン9経由で溶媒をシリンジ4に導入させるとともに、シリンジ4を溶媒分注対象の反応容器2の位置へ移動させて、導入溶媒をシリンジ針4aから反応容器2へ注入させる。

【0014】実施例装置の反応ブロック1の場合、図3に示すように、各反応容器2の注入口を蓋するシート状の共通セプタム10と、反応容器2の底側内部を塞ぐよう各反応容器毎に取り付けられた加圧透液型フィルタ11と、反応容器2の底に連通するよう各反応容器毎に配管されたドレイン12が設けられているとともに、反応容器2の注入口側にガスボンベGBからの抽出用加圧気体（例えば高圧不活性ガス）を導入する抽出ガス導入ライン13が設けられている。したがって、試薬注入あるいは溶媒注入の際には、シリンジ針4aが共通セプタム10を貫通して反応容器2の中まで進入することにな

る。また、各反応容器2の中には適量の固相反応用のレジン粒14がそれぞれ投入されている他、抽出ガス導入ライン13の末端には、開閉弁15、16が設けられているとともに、ドレイン12には開閉弁29が設けられている。さらに、実施例装置には、反応過程で各反応容器2に生じる不要物を排出する排出用トレイ17、および、生成反応により各反応容器2で得られた化合物を各反応容器毎に回収する回収用ブロック18が、それぞれ反応ブロック1の下側位置と待機位置の間を移動可能に配設されている。

【0015】そして、実施例の自動合成装置の場合、ガスボンベGBより反応容器2の内へ反応容器2の底側からバブリング用加圧気体を供給することにより、反応容器内を攪拌する特徴的な攪拌機構を備えている。すなわち、図3に示すように、ガスボンベGBに一侧が接続され、各反応容器2のドレイン12に他側が接続されている攪拌ガス導入ライン20が設けられているとともに、攪拌ガス導入ライン20に介設された開閉弁21とが設けられている。そして、バブリング用加圧気体を反応容器2の内へ供給する際は、開閉弁15および開閉弁21が開かれる他に、開閉弁16および開閉弁29が閉じられる構成となっている。また、反応容器2に抽出用加圧気体を導入する場合は、開閉弁15および開閉弁21が閉じられて、開閉弁16および開閉弁29が開かれる構成となっている。

【0016】実施例装置による生成反応プロセスでは、必要な試薬や溶媒が分注供給された各反応容器2のレジン粒14の内で固相反応が進行して目的の化合物が得られるわけであるが、生成反応進行中に攪拌ガス導入ライン20から間歇的ないし連続的にバブリング用加圧気体が反応容器2の内に導入されて攪拌が実行される。なお、バブリング用加圧気体の導入に必要な開閉弁の開閉制御は、制御系側からの指令信号に従って行われる。

【0017】バブリング用加圧気体は、生成反応中に供給することから、普通は、化学反応の影響の少ない不活性ガスが用いられるが、反応の種類によっては不活性ガス以外のガス（気体）が用いられることもある。またレジン粒の樹脂についても、特定の樹脂に限られるものではないが、反応の種類によって特定の樹脂だけが使われることもある。生成反応終了後は、レジン粒14の内部に生成した化合物を取り出す抽出用（酸性）薬液を注入口から送り込む。化合物が抽出されたら、ガスボンベGBの加圧気体を抽出ガス導入ライン13から導入し、化合物を抽出用薬液と一緒に加圧透液型フィルタ11を透過させてドレイン12から回収用ブロック18へ押し流す。

【0018】次に、実施例の自動合成装置の制御系の構成を説明する。実施例装置の場合、装置稼働に必要な種々の画面を表示する映像表示モニタ22や装置稼働に必要な種々の制御を適時に実行するコントロール部23を

備えるとともに、入力操作のキーボード（操作卓）24やマウス（ポインティングデバイス）25を備えている。さらに、実施例装置のコントロール部23には、装置稼働に必要な画面を映像表示モニタ22に映し出す画面表示部26を備える他、予め設定された手順に従って薬剤および溶媒を分注するよう液体分注部3へ指令信号を送出する分注制御部27と、バブリング用加圧気体を導入するための開閉弁の開閉制御に必要な指令信号を送出する攪拌制御部28とが設けられている。

【0019】操作者は、画面表示部26により映像表示モニタ22に映し出された画面を見ながら必要な入力操作を行う。また、装置の稼働開始に伴って分注制御部27から出力される指令信号に従って薬剤や溶媒が反応容器2に注入されるとともに、攪拌制御部28から出力される指令信号に従って反応容器2の内へバブリング用加圧気体導入が供給されて攪拌が行われる。なお、上記の実施例装置の制御系の構成は、パーソナルコンピュータおよびソフトウェア（コンピュータプログラム）を中心に構築されているものである。

【0020】続いて、以上に詳述した構成の自動合成装置において、反応容器内の攪拌実行時の装置動作を図面を参照しながら説明する。図4は攪拌前および攪拌中の反応容器の内部状況を示す模式図、図5は実施例装置の反応容器内の攪拌動作状況を経時的に示すフローチャートである。反応容器2の内には、図4(a)に示すように、必要な薬剤や溶媒が注入されてレジン粒14の中で固相反応も進行し出したという状況において、今から反応容器内の攪拌が始まる段階であるとする。

【0021】〔ステップS1〕攪拌制御部28からの指令信号により、開閉弁15が開かれて、反応容器2の内が大気に開放される。

【0022】〔ステップS2〕攪拌制御部28からの指令信号に従って、攪拌ガス導入ライン20の開閉弁21が間歇的に開放されるとともに、開閉弁29が閉止される（すなわち、開閉弁29が閉止された状態で開閉弁21の短時間の開放動作が継続される）。

【0023】〔ステップS3〕開閉弁21が開かれている間、図4(b)に示すように、攪拌ガス導入ライン20からドレイン12を経由して反応容器2の底側から入り込んだガスボンベGBの加圧気体は、加圧透液型フィルタ11を透過して加圧透液型フィルタ11の上へ進入し、反応液のバブリングが起り、反応容器内が攪拌される。この攪拌によりレジン粒は吹き上げられて揺すられ、レジン粒の活性化が行われる結果、レジン粒の中の固相反応が円滑に進む。ガスの供給量は薬剤の種類に応じて適当に設定される。

【0024】〔ステップS4〕開閉弁21の最初の開放が始まった時点から、予め定められた一定時間が経過するまでは、ステップS2へ戻り、攪拌を継続する。予め定められた一定時間が経過した後は、ステップS5へ進

む。

【0025】〔ステップS5〕開閉弁21の間歇的な開放動作を停止するとともに、開閉弁29を開放する。

【0026】〔ステップS6〕開閉弁15が閉じられて、反応容器2が大気から遮断されると攪拌動作は終了となる。なお、通常、生成反応は複数の反応ステップからなり、殆どの反応ステップで攪拌が行われることになる。各反応ステップでは、必ずしも同じ攪拌形態とは限らず、反応ステップに応じて適当な攪拌形態が個々に設定されることもある。さらに、上のように、加圧気体を間歇供給して行う攪拌形態の他、必要な時間、加圧気体を連続供給して行う攪拌形態もある。

【0027】以上に詳述したように、実施例の自動合成装置によれば、気体のバブリング作用によって反応容器2の内が攪拌される構成であることから、大きな振動や騒音を起こさずに反応容器内の攪拌が行える。また、反応容器2の底側から気体を供給する程度で済むので、反応容器内の攪拌が容易に行えることにもなる。さらに、実施例の場合、バブリング用加圧気体と抽出用加圧気体が共通のガスボンベのガスを利用する構成であるので、攪拌を加圧気体で行うからといって別のガスボンベを設ける必要もない。

【0028】この発明は、上記実施の形態に限られることなく、下記のように変形実施することができる。

(1) 実施例装置の場合、バブリング用加圧気体と抽出用加圧気体が共通のガスボンベのガスを利用する構成であったが、バブリング用加圧気体と抽出用加圧気体の別々のガスボンベから供給する構成の装置が、変形例としてあげられる。

【0029】(2) 実施例装置の場合、攪拌ガス導入ライン20がドレイン12に接続されていたが、攪拌ガス導入ライン20が反応容器2の底に接続されている構成の装置が、変形例としてあげられる。

【0030】(3) 実施例装置では、反応系が1組であったが、1組の制御系でコントロールされる同一の反応系が二組設けられている構成の装置が、変形例として挙げられる。

【0031】(4) 実施例装置は有機自動合成装置であり、また固相反応により化合物が合成される構成であったが、この発明の装置は、無機自動合成装置であってもよいし、また固相反応ではなくて液相反応により化合物が合成される構成の装置であってもよい。

【0032】(5) 実施例装置では、二つの開閉弁21、29による流路切替え制御に伴ってバブリング用加圧気体が反応容器2の内へ供給される構成であったが、二つの開閉弁21、29を用いるかわりに1個の三方弁30を用いて流路切替え制御が行われる構成の装置が、変形例として挙げられる。この変形例装置では、三方弁30は次のように開閉動作するよう制御されることになる。すなわち、バブリング用加圧気体を供給しない場合

は、図6(a)に示すように、攪拌ガス導入ライン20とドレイン12が不通状態となるとともにドレイン12が全通状態となる。逆にバブリング用加圧気体を供給する場合は、図6(b)に示すように、攪拌ガス導入ライン20とドレイン12が導通状態となるとともにドレイン12が不通状態となる。

【0033】

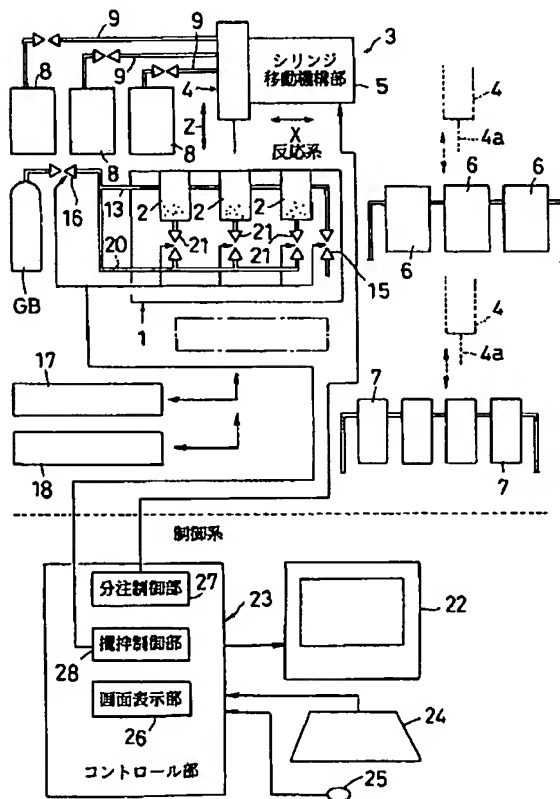
【発明の効果】以上に詳述したように、請求項1の発明の自動合成装置によれば、反応容器の内に供給された気体のバブリング作用によって反応容器の内が攪拌される構成であることから、大きな振動や騒音を起こさずに反応容器内を効率良く攪拌することができる。また、反応容器底側から気体を供給するだけで済むので、装置自体を小型化できるとともに、その装置構成を簡易にすることもできる。

【0034】また、請求項2の発明の自動合成装置によれば、給気手段からの供給気体による反応容器内の攪拌によって樹脂粒が十分に揺すられて樹脂粒が活性化されることから、樹脂粒の中では固相反応が円滑に進む。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例に係る有機自動合成装置の全体構成を示すブロック図である。

【図1】



【図2】実施例装置の反応系の構成を示す平面図である。

【図3】実施例装置の反応ブロックの要部構成を示す概略図である。

【図4】実施例装置の攪拌前と攪拌中の反応容器の内部状況を示す模式図である。

【図5】実施例装置における反応容器の攪拌動作状況を示すフローチャートである。

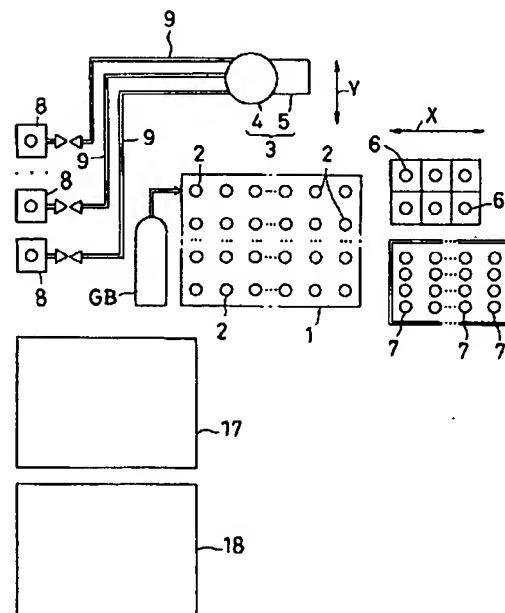
【図6】変形例装置の攪拌前と攪拌中の反応容器の内部状況を示す模式図である。

【図7】従来の自動合成装置の要部構成を示す概略図である。

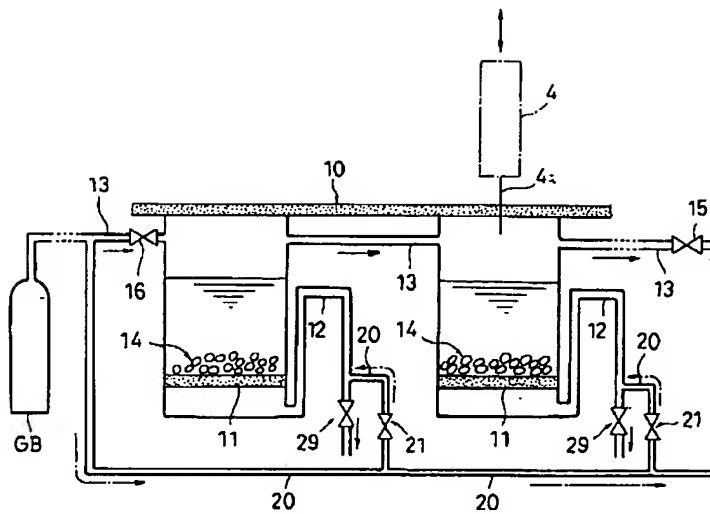
【符号の説明】

- 1 …反応ブロック
- 2 …反応容器
- 3 …液体分注部
- 14 …レジン粒
- 20 …攪拌ガス導入ライン
- 21、29 …開閉弁
- 28 …攪拌制御部
- 30 …三方弁
- GB …ガスポンペ

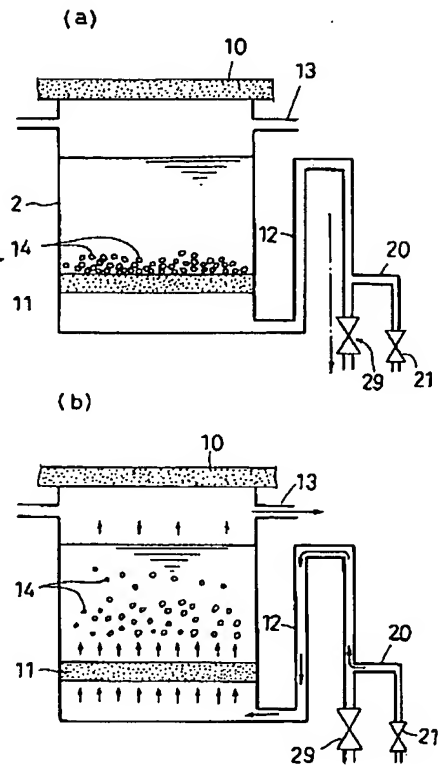
【図2】



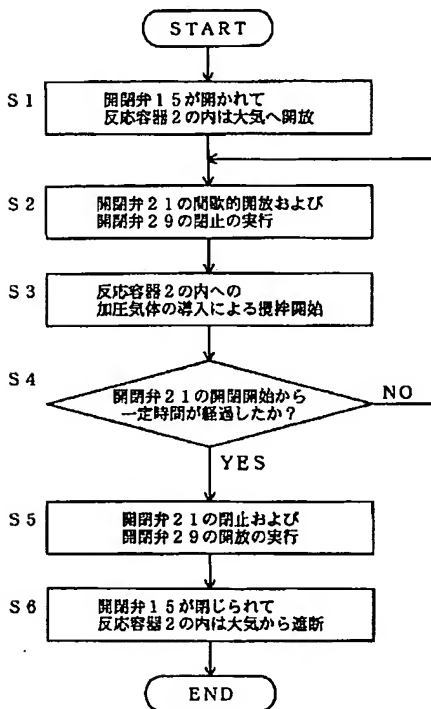
【図3】



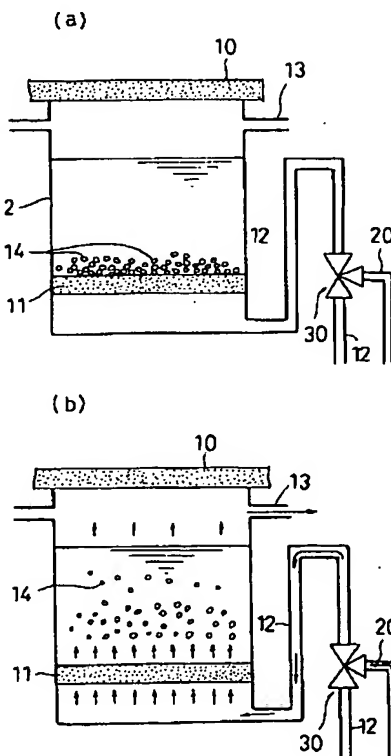
【図4】



【図5】



【図6】



【図7】

